

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57-95966

⑬ Int. Cl.³
 C 07 D 239/78
 239/82
 401/12
 // A 61 K 31/505

識別記号
 A B F
 A B R
 A C B
 A D N

府内整理番号
 7431-4C
 7431-4C
 6580-4C

⑭ 公開 昭和57年(1982)6月15日
 発明の数 1
 審査請求 未請求

(C 07 D 401/12
 211/00
 239/00)

(全 25 頁)

⑮ 新規な2(1H)-キナゾリノン誘導体

⑯ 特 願 昭55-171521
 ⑰ 出 願 昭55(1980)12月4日
 ⑱ 発明者 山本道博
 西宮市高木東町16番40号-309
 ⑲ 発明者 小柴正雄

西宮市両度町4番1-105

⑳ 発明者 小里幸徳
 宝塚市壳布2丁目14-7
 ㉑ 出願人 住友化学工業株式会社
 大阪市東区北浜5丁目15番地
 ㉒ 代理人 弁理士 木村勝哉
 最終頁に続く

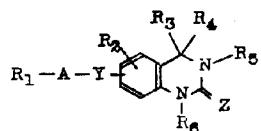
明細書

1. 発明の名称

新規な2(1H)-キナゾリノン誘導体
~~その製法~~

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



(式中、R₁は水素原子、低級アルカノイルオキシ基、アロイルオキシ基、ホルミル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基または $\begin{matrix} R_7 \\ | \\ R_8 \end{matrix} > N - O O -$ (ここで、R₇およびR₈は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシ低級アルキル基または $\begin{matrix} R_9 \\ | \\ R_{10} \end{matrix} > N - B -$ (ここで、R₉およびR₁₀は低級アルキル基またはヒドロキシ低級アルキル基であるが、 $\begin{matrix} R_7 \\ | \\ R_8 \end{matrix} > N -$ はビペリジノ基またはモルホリノ基であってもよく、Bは低級アルキレン基を意味する。)を、Aは炭素数4~20の飽和または不飽和の炭化水素残基であって、直鎖

状、分岐状もしくは環状構造をとることができるが、R₁が水素原子であってかつAが飽和炭化水素残基である場合には、炭素数が5~20であり、それ以外の場合には、Aは水酸基、低級アルカノイルオキシ基またはアロイルオキシ基を含んでいてもよい。Yは酸素原子、イオウ原子、スルフィニル基またはスルホニル基を、R₂は水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基を、R₃はアリール基または低級アルキル基を意味し、R₄は水素原子を、R₅は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシ低級アルキル基または $\begin{matrix} R_9 \\ | \\ R_{10} \end{matrix} > N - B -$ (ここで、R₉およびR₁₀は低級アルキル基またはヒドロキシ低級アルキル基であるが、 $\begin{matrix} R_7 \\ | \\ R_8 \end{matrix} > N -$ はビペリジノ基またはモルホリノ基であってもよく、Bは低級アルキレン基を意味する。)を意味するが、R₄およびR₅は共に結合して単結合を形成し、R₄の結合するCとR₅の結合するNとの間にC=Nを形

成させることもできる。さらに、R₆は水素原子、低級アルキル基、低級シクロアルキルアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシ低級アルキル基または $\begin{matrix} R_{11} \\ R_{12} \end{matrix} \begin{matrix} N-B' \\ \diagdown \end{matrix}$ （ここで、R₁₁およびR₁₂は低級アルキル基またはヒドロキシ低級アルキル基であるが、 $\begin{matrix} R_{11} \\ R_{12} \end{matrix} \begin{matrix} N-B' \\ \diagdown \end{matrix}$ はビペリジノ基またはモルホリノ基であってもよく、B'は低級アルキレン基を意味する。）を、Zは酸素原子またはイオウ原子を意味する。）

であらわされる2(1H)-キナゾリノン誘導体。

- (2) R₄が水素原子である特許請求の範囲第1項記載の2(1H)-キナゾリノン誘導体。
- (3) R₄およびR₅が水素原子である特許請求の範囲第1項記載の2(1H)-キナゾリノン誘導体。

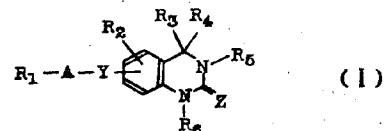
数4～20の飽和または不飽和の炭化水素残基であって、直鎖状、分岐状もしくは環状構造をとることができると、R₁が水素原子であってかつ△が飽和炭化水素残基である場合には炭素数が5～20であり、それ以外の場合には、△は水酸基、低級アルカノイルオキシ基またはアロイルオキシ基を含んでいてよい。△は酸素原子、イオウ原子、スルフィニル基またはスルホニル基を、R₂は水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基を、R₃はアリール基または低級アルキル基を意味し、R₄は水素原子を、R₅は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシ低級アルキル基または $\begin{matrix} R_9 \\ R_{10} \end{matrix} \begin{matrix} N-B \\ \diagdown \end{matrix}$ （ここで、R₉およびR₁₀は低級アルキル基またはヒドロキシ低級アルキル基であり、さらに $\begin{matrix} R_9 \\ R_{10} \end{matrix} \begin{matrix} N-B \\ \diagdown \end{matrix}$ はビペリジノ基またはモルホリノ基であってもよく、Bは低級アルキレン基を意味する。）を、R₆およびR₅は共に結合して単

- (4) R₆が水素原子である特許請求の範囲第1項記載の2(1H)-キナゾリノン誘導体。
- (5) R₁がカルボキシル基である特許請求の範囲第1項記載の2(1H)-キナゾリノン誘導体。

3. 発明の詳細な説明

本発明は新規な2(1H)-キナゾリノン誘導体~~並びにその製造法~~に関する。

さらに詳しく言えば、本発明は一般式(I)



〔式中、R₁は水素原子、低級アルカノイルオキシ基、アロイルオキシ基、ホルミル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基または $\begin{matrix} R_7 \\ R_8 \end{matrix} \begin{matrix} N-B \\ \diagdown \end{matrix}$ （ここで、R₇およびR₈は水素原子、低級アルキル基またはヒドロキシ低級アルキル基を意味するが、両者は一緒になってビペリジノ基またはモルホリノ基を形成することができる。）を、△は炭素

結合を形成し、R₄の結合するCとR₆の結合するNとの間にC=Nを形成させることもできる。さらに、R₈は水素原子、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシアルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルアルキル基、低級カルボキシアルキル基または $\begin{matrix} R_{11} \\ R_{12} \end{matrix} \begin{matrix} N-B' \\ \diagdown \end{matrix}$ （ここでR₁₁およびR₁₂は低級アルキル基またはヒドロキシ低級アルキル基であるが、 $\begin{matrix} R_{11} \\ R_{12} \end{matrix} \begin{matrix} N-B' \\ \diagdown \end{matrix}$ はビペリジノ基またはモルホリノ基であってもよく、B'は低級アルキレン基を意味する。）を、Zは酸素原子またはイオウ原子を意味する。〕

であらわされる2(1H)-キナゾリノン誘導体~~並びにその製造法~~に関するものである。

本発明において、低級アルキル基といふ表現は例えば、メチル、エチル、ローブロビル、イソブロビル、ローブチル、イソブチル、tert-ブチル、ローベンチル、イソベンチル、ローベキシルなどのC₁～C₆アルキル基を意味する。低

級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、ローブロボキシ、イソブロボキシ、ローブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシなどのC₁～C₄アルコキシ基が含まれ、ヒドロキシ低級アルキル基としては、例えば2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロビル、3-ヒドロキシプロビル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、ノーメチル-3-ヒドロキシプロビル、2,3-ジヒドロキシブチルなどのヒドロキシC₂～C₄アルキル基があげられる。低級アルカノイルオキシ基は、カルボキシル基、水酸基等の置換基を有していてもよく、例えばアセトキン、プロピオニルオキシ、ビバロイルオキシ、ヒドロキシアセトキン、3-カルボキシプロピオニルオキシなどのC₂～C₄アルカノイルオキシ基があげられ、アロイルオキシ基としては、例えばベンゾイルオキシ、置換ベンゾイルオキシ、ニコチノイルオキシなどがあげられる。さらに、低級シクロアルキルアルキル基としては、例えばシクロプロビルメチル、シクロ

キシプロビル、4-カルボキシブチル、5-カルボキシベンチルなどのカルボキシC₁～C₆アルキル基があげられる。前記一般式(I)中、Aで示される飽和または不飽和の炭化水素残基は直鎖状、分岐状もしくは環状の何れでもよく、例えば、炭素数4～20の鎖式飽和炭化水素残基、1～5個の不飽和結合を含有する炭素数4～20の直鎖もしくは分岐状の不飽和炭化水素残基(幾何異性体を含む)および炭素数3～6の飽和または不飽和の環式炭化水素残基もしくはフェニレン基を含有するアルキレンまたはアルケニレン基(幾何異性体を含む)が含まれる。

R₁-Aで表わされる置換基の具体例としては、例えば、ローベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、*tert*-ベンチル、1,2-ジメチルブロビル、ノーメチルブチル、ユーヘキシル、2-メチルベンチル、3-メチルベンチル、4-メチルベンチル、1,3-ジメチルベンチル、ユーヘブチル、2,2-ジメチルベンチル、ユーオクチル、ユーノニル、ユーデシル、ノーメ

プロビルエチル、シクロブチルメチル、シクロベンチルメチル、シクロヘキシルメチルなどの(C₃～C₆)シクロアルキル(C₁～C₂)アルキル基があげられ、低級ハロアルキル基としては、2-クロロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、3-クロロプロビル、2,2,3,3-テトラフルオロプロビル、2,2,3,3-ベンタフルオロプロビル、4-クロロブチルなどのハロC₂～C₄アルキル基があげられ、低級アルケニル基としては、例えばアリル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニルなどのC₃～C₅アルケニル基があげられる。低級アルコキシアルキルとしては、例えば2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、2-イソブロボキシエチル、3-メトキシプロビル、3-エトキシプロビルなどの(C₁～C₄)アルコキシ(C₁～C₆)アルキルがあげられ、カルボキシ低級アルキル基としては、例えばカルボキシメチル、ノーカルボキシエチル、2-カルボキシエチル、3-カルボ

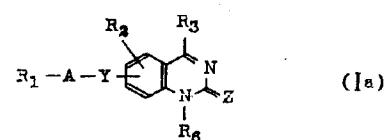
チルノニル、ローウンデシル、ロードデシル、ロートリデシル、ローテトラデシル、ローベンタデシル、ローヘキサデシル、ローオクタデシル、ローノナデシル、ローエイコシル、2-ベントニル、4-ベンテニル、2-メチル-3-ブテン-2-イル、3-メチル-2-ブテニル、2-メチル-3-ブテン-2-イル、3-メチル-3-ブテニル、3-ベンチン-1-イル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、ノーメチル-4-ベンテニル、2,4-ヘキサジエニル、4-ヘキシン-2-イル、6-メチル-5-ヘブテン-2-イル、3,7-ジメチル-2,6-オクタジエニル、10-ウンデセニル、3,7,11-トリメチル-2,6,10-ードデカトリエニル、9-オクタデセニル、3,7,11,15-テトラメチル-2-ヘキサデセニル、シクロプロビルエチル、メチルシクロプロビルメチル、ジメチルシクロプロビルメチル、シクロブチルメチル、シクロベンチルメチル、シクロベンチ

ルエチル、シクロヘキシルメチル、ノーヒドロキシシクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルブチル、シクロヘキセニルメチル、4-イソプロペニルシクロヘキシルメチル、2-(2,2,3-トリメチル-3-シクロヘキシルテニル)エチル、2-メチル-4-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-3-ブチル、3,7-ジメチル-9-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2,4,6,8-ノナテトラエニル、ベンジル、p-メトキシベンジル、p-カルボキシベンジル、α-メチル-p-クロルベンジル、p-イソプロピルベンジル、フェネチル、p-カルボキシフェネチル、m-メチルフェネチル、3-フェニル-2-ブロペニル、2-メチル-3-フェニル-2-ブロペニル、4-カルボキシブチル、4-シアノブチル、4-エトキシカルボニルブチル、5-カルボキシベンチル、2-カルボキシ-2,2-ジメチルエチル、3-エトキシカルボニル

ル、シクロヘキシル-エトキシカルボニルメチル、4-(N-エチルカルバモイル)ブチル、4-(N-2-ヒドロキシエチルカルバモイル)ブチル、5-(N,N-ビス-2-ヒドロキシエチルカルバモイル)ベンチル、4-ビペリジノカルボニルブチル、5-モルホリノカルボニルベンチル、3-(N-2-カルボキシエチルカルバモイル)-2,2-ジメチル-3-ヒドロキシブロポキシなどがあげられる。R₃で定義されるアリール基としては、例えばフェニル、ハロフェニル、低級アルコキシフェニル、低級アルキルフェニル、チエニルおよびビリジルなどがあげられる。R₉—N-Bで表わされる置換基としては、例えば2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル、3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル、2-(N,N-ビス-β-ヒドロキシエチルアミノ)エチル、2-ビペリジノエチル、2-モルホリノエチル、3-モルホリノプロピルがあげられる。

R₄およびR₅が共に結合して単結合を形成し、

R₄の結合するCとR₅の結合するNとの間にC=Nを形成する化合物は一般式(Ia)



[式中、R₁、R₂、R₃、R₆、A、YおよびZは前記と同じ意味を有する。] で表わすことができる。

本発明の前記一般式(I)で表わされる新規な2(1H)-キナゾリノン誘導体は、血中脂質低下作用、血管拡張作用、血小板凝集抑制作用、抗アレルギー作用等の優れた薬理作用を有し、かつ低毒性であるため、医薬として有用である。

本発明に含まれる新規2(1H)-キナゾリノン誘導体の具体例としては、例えば下記の化合物があげられる。

ノーブロピル-6-(3-メチル-2-ブチルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

ノーアソブロビルーフー(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

ノーアソブチル-6-(5-カルボキシベンチルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

ノーアソブチル-6-(5-カルボキシベンチルチオ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

ノーニーベンチル-7-(5-カルボキシベンチルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

ノーシクロプロビルメチル-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

ノーシクロプロビルメチル-6-(3-メチル-2-ブテニルスルフィニル)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

ノーシクロプロビルメチル-6-イソベンチルスルホニル-4-フェニル-2(1H)

ノーシクロプロビルメチル-6-(2-カルボキシ-2,2-ジメチルエトキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

ノーシクロプロビルメチル-6-(4-ヒドロキシ-3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

ノーシクロプロビルメチル-6-(3-カルボキシ-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

ノーシクロプロビルメチル-6-(2-カルボキシ-2-ブチルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

ノーシクロプロビルメチル-6-(4-カルボキシ-3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

ノーシクロプロビルメチル-6-(4-ニコチノイルオキシ-3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

-キナゾリノン

ノーシクロプロビルメチル-6-(3,7-ジメチル-2,6-オクタジエニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

ノーシクロプロビルメチル-6-(3,7,11-トリメチル-2,6,10-ドデカトリエニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

ノーシクロプロビルメチル-6-(3,7-ジメチル-7-(2,6,6-トリメチル-1-ノナテトラエニルオキシ)-2,4,6,8-ノナヘキセン-1-イル)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

ノーシクロプロビルメチル-6-(5-カルボキシベンチルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

ノーシクロプロビルメチル-6-(3-ホルミル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

ノーシクロプロビルメチル-6-(2-カルボキシ-2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

ノーシクロプロビルメチル-6-(4-カルボキシ-4-メチルベンチルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

ノーシクロプロビルメチル-6-[3-(N-2-カルボキシエチルカルバモイル)-2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシ]-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

ノーシクロプロビルメチル-6-[5-(N-2-ヒドロキシエチルカルバモイル)ベンチルオキシ]-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

ノーシクロプロビルメチル-6-(4-ビペリジノカルボニルブトキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

ノ-シクロプロビルメチル-6- (5-モルホリノカルボニルベンチルオキシ) -4- フェニル-2 (/ H) -キナゾリノン

ノ-シクロプロビルメチル-6- (p-カルボキシベンジルオキシ) -4- フェニル-2 (/ H) -キナゾリノン

ノ-シクロプロビルメチル-6- (3-メチル-2-ブテニルオキシ) -4- (3-ビリジル) -2 (/ H) -キナゾリノン

ノ-シクロヘキシルメチル-6-イソブチルオキシ-4- (3-ビリジル) -2 (/ H) -キナゾリノン

ノ- (3-メチル-2-ブテニル) -6- (5-カルボキシベンチルオキシ) -4- フェニル-2 (/ H) -キナゾリノン

ノ- (2-イソブロボキシエトキシ) -6- (3-カルボキシ-2-ブテニルオキシ) -4- フェニル-2 (/ H) -キナゾリノン

ノ-イソブチル-6- (5-カルボキシベンチルオキシ) -3 , 4-ジヒドロ-4-フェニル-2 (/ H) -キナゾリノン

ノ-ローベンチル-7- (5-カルボキシベンチルオキシ) -3 , 4-ジヒドロ-4-フェニル-2 (/ H) -キナゾリノン

ノ-シクロプロビルメチル-6- (3-カルボキシ-2-ブテニルオキシ) -3 , 4-ジヒドロ-4-フェニル-2 (/ H) -キナゾリノン

ノ-シクロプロビルメチル-6- (4-カルボキシ-3-ヒドロキシ-3-メチルブロキシ) -3 , 4-ジヒドロ-4-フェニル-2 (/ H) -キナゾリノン

ノ-シクロプロビルメチル-6- (5-モルホリノカルボニルベンチルオキシ) -3 , 4-ジヒドロ-4-フェニル-2 (/ H) -キナゾリノン

ノ- (4-ヒドロキシブチル) -6- (5-カルボキシベンチルオキシ) -4- フェニル-2 (/ H) -キナゾリノン

ノ- (3-カルボキシプロビル) -6- (3-メチル-2-ブテニルオキシ) -4- フェニル-2 (/ H) -キナゾリノン

ノ- (3-カルボキシプロビル) -6- (3-メチル-2-ブテニルオキシ) -4- (p-メトキシフェニル) -2 (/ H) -キナゾリノン

ノ- (3-カルボキシプロビル) -6- (3-ヒドロキシ-3-メチルブチルスルホニル) -4- フェニル-2 (/ H) -キナゾリノン

ノ- (3-カルボキシプロビル) -6- (3-メチルプロエトキシ) -4- フェニル-2 (/ H) -キナゾリノン

ノ- [3- (N , N-ジメチルアミノ) プロビル] -6- (3-メチル-2-ブテニルオキシ) -4- フェニル-2 (/ H) -キナゾリノン

ノ-シクロプロビルメチル-6- (3-メチル-2-ブテニルオキシ) -3 , 4-ジヒドロ-4- (3-ビリジル) -2 (/ H) -キナゾリノン

ノ- (3-カルボキシプロビル) -6- (3-メチル-2-ブテニルオキシ) -3 , 4-ジヒドロ-4-フェニル-2 (/ H) -キナゾリノン

ノ-シクロプロビルメチル-6- (3-メチル-2-ブテニルオキシ) -3- (2-ヒドロキシエチル) -3 , 4-ジヒドロ-4-フェニル-2 (/ H) -キナゾリノン

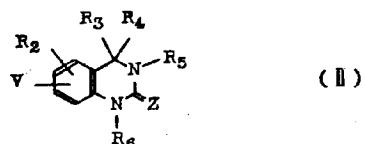
ノ-シクロプロビルメチル-6- (3-メチル-2-ブテニルオキシ) -3-カルボキシメチル-3 , 4-ジヒドロ-4-フェニル-2 (/ H) -キナゾリノン

ノ-シクロプロビルメチル-6- (3-メチル-2-ブテニルオキシ) -3- (2-モルホリノエチル) -3 , 4-ジヒドロ-4-フェニル-2 (/ H) -キナゾリノン

1- n-ブロビル-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-3-(N,N-ジエチルアミノエチル)-3,4-ジヒドロ-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

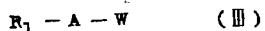
前記一般式(I)であらわされる2(1H)-キナゾリノン誘導体は、例えば次に示す何れかの方法によって製造することができる。即ち、

(a) 一般式(II)



[式中、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆およびZは前記と同じ意味を有し、Yは下記一般式(III)におけるWと反応してエーテル結合(-O-)またはチオエーテル結合(-S-)を与える官能基を示す。]

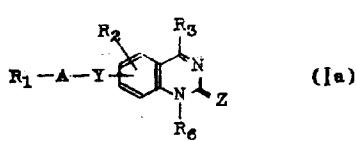
であらわされる化合物と、一般式(III)



[式中、R₁およびAは前記と同じ意味を有

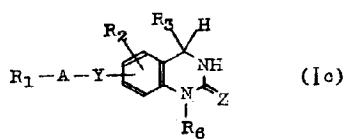
[式中、R₁、R₂、R₃、R₆およびAは前記と同じ意味を有し、R₇が水酸基である場合にはR₈は水素原子であるが、R₇およびR₈は一緒になってオキソ基を形成することもできる。]

であらわされる化合物と、尿素、カルバミン酸エステル、シアノ酸塩またはチオシアノ酸塩とを反応させることによって、一般式(Ia)



[式中、R₁、R₂、R₃、R₆、A、YおよびZは前記と同じ意味を有する。]

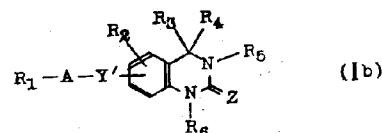
または一般式(Ic)



[式中、R₁、R₂、R₃、R₆、A、YおよびZ

し、Wは上記一般式(II)におけるYと反応してエーテル結合(-O-)またはチオエーテル結合(-S-)を与える官能基を示す。]

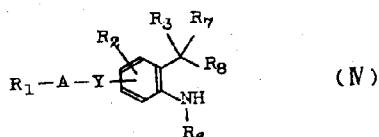
であらわされる化合物とを反応させることによって、一般式



[式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、AおよびZは前記と同じ意味を有し、Y'は酸素原子またはイオウ原子を意味する。]

であらわされる2(1H)-キナゾリノン誘導体を得るか、

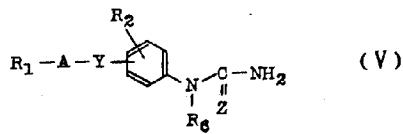
(b) 一般式(IV)



は前記と同じ意味を有する。]

であらわされる2(1H)-キナゾリノン誘導体を得るか、

(c) 一般式(V)



[式中、R₁、R₂、R₆、A、YおよびZは前記と同じ意味を有する。]

であらわされる化合物と、一般式(VI)



[式中、R₃は前記と同じ意味を有する。]

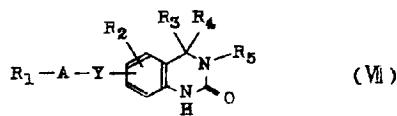
であらわされるアルデヒドとを反応させて上記一般式(Ic)の2(1H)-キナゾリノン誘導体を得るか、

(d) 上記一般式(Ia)であらわされる2(1H)-キナゾリノン誘導体を還元することによって、上記一般式(Ic)であらわされる3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン誘導体

を得るか、

(e) 逆に、上記一般式 (Ic) であらわされる 3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン誘導体を酸化することによって、上記一般式 (Ia) であらわされる 2(1H)-キナゾリノンを得るか、

(f) 一般式 (VII)



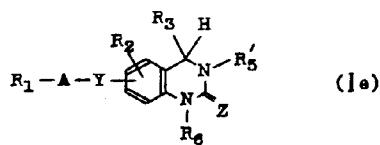
[式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、A および Y は前記と同じ意味を有する。]

であらわされる化合物と、一般式 (VII)



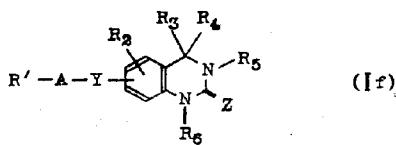
[式中、R₆は前記と同じ意味を有する。] であらわされるアルコールの反応性誘導体とを反応させることによって、一般式 (Ia)

を反応させることによって、一般式 (Ie)

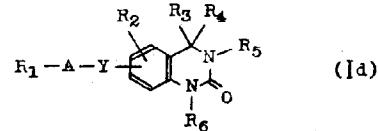


[式中、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆、A、Y および Z は前記と同じ意味を有する。] であらわされる 2(1H)-キナゾリノン誘導体を得るか、

(h) 一般式 (If)



[式中、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、A、Y および Z は前記と同じ意味を有し、R₁'は低級アルコキシカルボニル基またはシアノ基を意味する。] であらわされる 2(1H)-キナゾリノン誘導体を加水分解することによって、一般式 (Ig)



[式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、A および Y は前記と同じ意味を有する。]

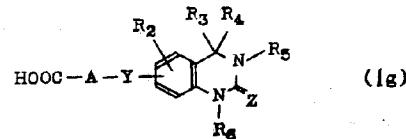
であらわされる 2(1H)-キナゾリノン誘導体を得るか、

(i) 前記一般式 (Ic) であらわされる 2(1H)-キナゾリノン誘導体と、一般式 (X)



[式中、R₅'は低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基または $\begin{matrix} R_9 \\ \diagup \\ R_{10} \end{matrix} - N - B -$ (ここで、R₉およびR₁₀は低級アルキル基またはヒドロキシ低級アルキル基であるが、 $\begin{matrix} R_9 \\ \diagup \\ R_{10} \end{matrix} - N -$ はピペリジノ基またはモルホリノ基であってもよく、Bは低級アルキレン基を意味する。) を意味する。]

であらわされるアルコールの反応性誘導体と



[式中、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、A、Y および Z は前記と同じ意味を有する。]

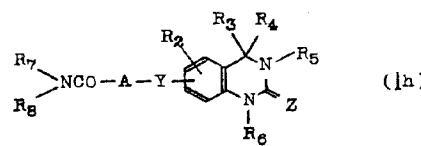
であらわされる 2(1H)-キナゾリノン誘導体を得るか、

(j) 上記一般式 (Ig) であらわされるカルボン酸の反応性誘導体と、一般式 (X)



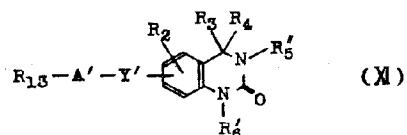
[式中、R₇およびR₈は前記と同じ意味を有する。]

であらわされるアミントを反応させることによって、一般式 (Ih)



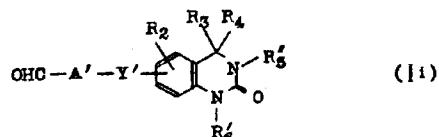
[式中、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、A'、Y'およびZは前記と同じ意味を有する。] であらわされる2(1H)-キナゾリノン誘導体を得るか、

(J) 一般式(X)



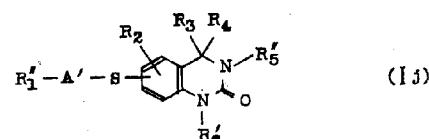
[式中、R₂、R₃およびR₄は前記と同じ意味を有し、R₁₃はヒドロキシメチル基またはホルミル基を、R₅は低級アルキル基またはカルボキシ低級アルキル基を、R₆は低級アルキル基、低級シクロアルキルアルキル基、低級アルケニル基または低級アルコキシアル基を意味するが、R₄およびR₅は共に結合し、R₄の結合するCとR₅の結合するNとの間にC=N結合を形成させることもできる。さらにはA'は前記一般式Iにおける△の定義から水酸基を除いた官能基を意

誘導体を酸化することによって、一般式(Ii)



[式中、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、A'およびY'は前記と同じ意味を有する。] であらわされる2(1H)-キナゾリノン誘導体を得るか、

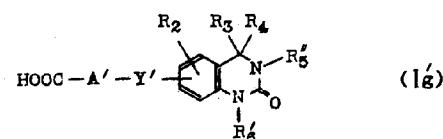
(J) 一般式(Ij)



[式中、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆およびA'は前記と同じ意味を有し、R₁₃は水素原子、低級アルカノイルオキシ基、アロイルオキシ基、カルボキシ基または低級アルコキシカルボニル基を意味する。] であらわされる2(1H)-キナゾリノン誘

味し、Y'は硫素原子またはスルホニル基を意味する。]

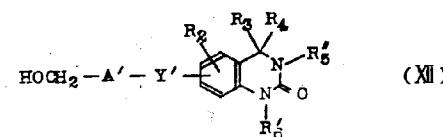
であらわされる2(1H)-キナゾリノン誘導体を酸化することによって、一般式(Ig)



[式中、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、A'およびY'は前記と同じ意味を有する。]

であらわされる2(1H)-キナゾリノン誘導体を得るか、

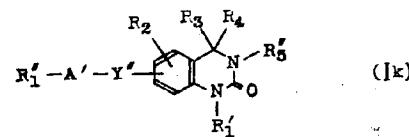
(K) 一般式(Xii)



[式中、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、A'およびY'は前記と同じ意味を有する。]

であらわされるアルコールまたはその反応性

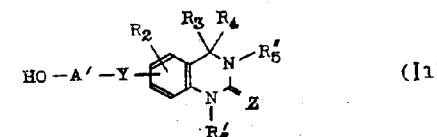
導体を酸化することによって、一般式(Ik)



[式中、R₁₃、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆およびA'は前記と同じ意味を有し、Y'はスルフィニル基またはスルホニル基を意味する。]

であらわされる2(1H)-キナゾリノン誘導体を得るか、

(L) 一般式(Ii)



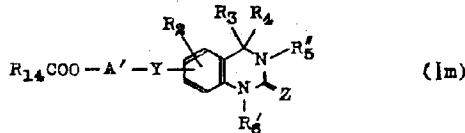
[式中、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、A'、YおよびZは前記と同じ意味を有する。]

であらわされる2(1H)-キナゾリノン誘導体と、一般式(Xiii)



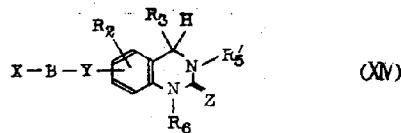
[式中、 R_{14} は低級アルキル基またはアリール基を意味する。]

であらわされるカルボン酸またはその反応性誘導体とを反応させることによって、一般式(Im)



[式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R'_5 、 R'_6 、 R_{14} 、 A' 、 Y および Z は前記と同じ意味を有する。]であらわされる2(1H)-キナゾリノン誘導体を得るか、

(n) 一般式(XIV)

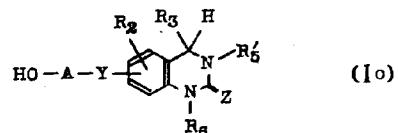


[式中、 R_2 、 R_3 、 R'_5 、 R_6 、 Y および Z は前記と同じ意味を有し、 X はハロゲン原子を

[式中、 R''_1 、 R_2 、 R_3 、 R'_5 、 R_6 、 A 、 Y および Z は前記と同じ意味を有する。]

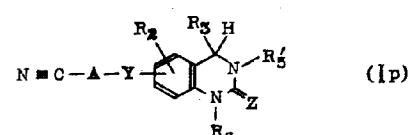
であらわされる2(1H)-キナゾリノン誘導体を得るか、

(o) 一般式(Io)



[式中、 R_2 、 R_3 、 R'_6 、 R_6 、 A 、 Y および Z は前記と同じ意味を有する。]

であらわされるアルコールの反応性誘導体とシアノ化アルカリとを反応させることによって、一般式(Ip)



[式中、 R_2 、 R_3 、 R'_6 、 R_6 、 A 、 Y および Z は前記と同じ意味を有する。]

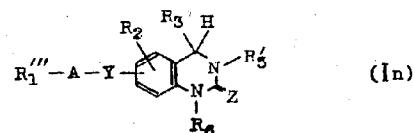
B は下記一般式(XV)の化合物と結合して前記一般式(I)における A を与える官能基を意味する。]

であらわされる化合物と、一般式(XV)



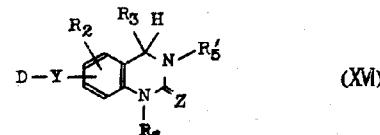
[式中、 R''_1 は低級アルコキシカルボニル基、シアノ基またはカルボキシ基を、 R_{15} は低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基またはシアノ基を、 R_{16} は水素原子、低級アルキル基、低級シクロアルキル基または低級アルケニル基を意味する。]

であらわされる化合物とを反応させ、次いで得られた化合物を必要に応じて加水分解および脱炭酸することによって一般式(Ia)



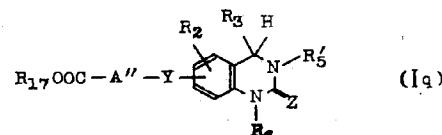
であらわされる2(1H)-キナゾリノン誘導体を得るか、

(p) 一般式(XV)



[式中、 R_2 、 R_3 、 R'_6 、 R_6 、 Y および Z は前記と同じ意味を有し、 D は1個のケトン基またはホルミル基を含有する炭素数3~19の飽和または不飽和の炭化水素残基を意味する。]

であらわされる化合物と、亜鉛またはマグネシウムの存在下に2-ハロゲン化脂肪酸低級アルキルエステルとを反応させ、次いで加水分解することによって、一般式(Iq)



[式中、 R_2 、 R_3 、 R'_5 、 R_6 、 Y および Z は前記と同じ意味を有し、 R_{17} は低級アルキル基を、 A'' は前記一般式(I)の A の定義の中、エステルの8位に水酸基を含有するものを意味する。]

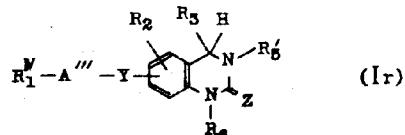
であらわされる2(1H)-キナゾリノン誘導体を得るか、あるいは

(a) 前記一般式(XVI)の化合物と、一般式(XVII)



[式中、 R_1^W は水素原子、低級アルカノイルオキシ基、アロイルオキシ基、低級アルコキシカルボニル基またはシアノ基を、 E は前記一般式(XVI)におけるDと縮合して、下記一般式(Ir)における A''' を与える官能基を、 u はホスホニウムハライドまたはホスホネートを意味する。]

であらわされる化合物とを、強塩基性物質の存在下に反応させることによって、一般式(Ir)



[式中、 R_1^W 、 R_2 、 R_3 、 R'_5 、 R_6 、 Y および Z は前記と同じ意味を有し、 A''' は前記一般式(I)の A の定義の中、少くとも1個の二重結合を有するものを意味する。]

であらわされる2(1H)-キナゾリノン誘導体を得る方法が実施される。

(b)の方法は、前記一般式(II)の化合物と前記一般式(III)の化合物とを不活性溶媒中で、必要ならばアルカリの存在下に室温または加熱下に反応させて、エーテル結合またはチオエーテル結合を形成させることにより行われる。

一般式(II)および(III)において、 Y および W は両者が反応してエーテル結合またはチオエーテル結合を与える官能基であるが、例えば一方が水酸基またはメルカブト基であって、他方は塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子、ベン

ゼン、ベンゼンスルホニルオキシ、ヨートルエンスルホニルオキシなどのアリールスルホニルオキシ基、またはメタノスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニルオキシなどのアルキルスルホニルオキシ基である。一般的には、 Y が水酸基またはメルカブト基である化合物が有利に使用される不活性溶媒としては、たとえばメタノール、エタノール、イソブロバノールなどのアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコール、ジメチルエーテルなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキサイド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、水あるいはこれらの混合溶媒が使用される。アルカリとしては、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、金属ナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウ

ムメトキサイド、ナトリウムエトキサイドなどが適当である。官能基 A が水酸基を含む場合は、これを通常のアルコールの保護に用いられるエーテル類、アセタール類、ケタール類、カルボン酸エステル類の形で反応させた後、常法により保護基を脱離することによって目的物を得ることができる。

(c)の方法は、前記一般式(N)であらわされる化合物と尿素、カルバミン酸エステル、シアノ酸塩またはチオシアノ酸塩とを、酸性物質の存在下に加熱することによって行われる。カルバミン酸エステルとしては、たとえばカルバミン酸メチル、カルバミン酸エチル、カルバミン酸ベンジルがあげられ、シアノ酸塩としては、たとえばシアノ酸ナトリウム、シアノ酸カリウムがあげられ、チオシアノ酸としてはたとえばチオシアノ酸ナトリウム、チオシアノ酸アンモニウムがあげられる。本反応に用いられる酸性物質としては、たとえば塩化亜鉛、臭化亜鉛などのルイス酸または酢酸、プロピオン酸、安息香

酸などの有機酸が適当である。シアン酸塩またはチオシアン酸塩を用いる場合は、酢酸等の有機酸を溶媒として過剰に使用するのが適当である。本反応は、たとえばトルエン、キシレン、クロルベンゼンなどの不活性溶媒中で行なうこともできる。

(c)の方法は、前記一般式(V)であらわされる化合物と前記一般式(VI)であらわされるアルデヒドとを、不活性溶媒中で酸性脱水剤の存在下に加熱還流して脱水縮合することにより行われる。

本縮合反応に用いられる酸性縮合剤としては臭化水素酸、ヨウ化水素酸、塩酸、塩化水素、臭化水素、塩化亜鉛、臭化亜鉛などの無機酸およびメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸があげられる。通常、化合物(V)に対して1.0~0.01当量の酸性縮合剤が使用されるが、たとえばR₄が低級ハロアルキルである場合は、塩化亜鉛を1~5倍モル当量用いるが好ましい。本反応の溶媒

ドロー-2(1H)-キナゾリノン誘導体を、適当な酸化剤を用いて不活性溶媒中で酸化することにより行われる。

本反応に使用される酸化剤としては、たとえば塩素、臭素、次亜塩素酸ナトリウム、イオウ、二酸化マンガン、過マンガン酸カリウム、クロム酸、メタ過ヨウ素酸ナトリウムなどがあげられる。反応溶媒としては、たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、クロルベンゼン、ジクロルベンゼン、^o一クロルトルエン、アセトン、メタノール、エタノール、ジオキサン、酢酸、水、ジメチルホルムアミドおよびこれらの混合溶媒の中から用いる酸化剤に応じて適宜選択される。酸化剤として塩素または臭素を使用する場合は、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイドなどの堿基性物質の存在下に反応させるのが適当である。また、イオウを用いる場合はジクロルベンゼンなどの置換ベンゼンを溶媒として加

としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、クメン、クロルベンゼン、^o-クロルトルエン、テトラクロルエタンなどが適当である。

(d)の方法は、前記一般式(Ia)の2(1H)-キナゾリノン誘導体を、適当な還元剤を用いて不活性溶媒中で還元することにより行われる。

適当な還元方法としては、たとえば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ジイソブチルアルミニウムなどの錯金属水素化物を用いるか、ニッケル、パラジウム、酸化白金、銅、コバルトなどの金属触媒を用いる方法があげられる。

本反応の溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類が一般的に使用される。反応は室温で容易に進行し、必要に応じて冷却下行なうことができる。

(e)の方法は、前記一般式(Ie)の3,4-ジヒ

熱還流下に有利に行われる。

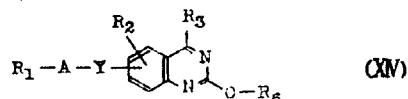
(f)および(g)の方法は、一般式(VII)または(Ie)の化合物を、適当な不活性溶媒中で塩基性縮合剤の存在下に、一般式(VIII)または(X)のアルコールの反応性誘導体と反応させることにより行われる。

アルコールの反応性誘導体としては、たとえば、塩化物、臭化物、ヨウ化物などのハロゲン化物あるいはパラトルエンスルホン酸エステル、メタンスルホン酸エステル、トリクロロメタンスルホン酸エステルなどのスルホン酸エステルが使用される。塩基性縮合剤としては、たとえば水素化ナトリウム、ナトリウムメチラート、炭酸カリウムなどが適当である。

本反応の溶媒としては、たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジオキサン、ジメチルスルホキシドなどがあげられる。

本反応において、一般式(VII)におけるR₄およびR₅が一緒にC=OとなってC=N結合を形成している

化合物の場合には、前記一般式 (Ia) の 2 (/ H) 一キナゾリノン誘導体の他に一般式 (XIV)



[式中、R₁、R₂、R₃、R₆、A および Y は前記と同じ意味を有する。]

であらわされるキナゾリノン誘導体が生成することがある。

(h) の方法は、一般式 (Ie) の化合物を不活性溶媒中で室温あるいは加熱下に酸またはアルカリと作用させることにより行われる。

本反応の溶媒は、たとえばメタノール、エタノール、イソブロパノール、ローブタノール、エチレングリコールなどのアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン類、ジオキサン、酢酸、ベンゼン、トルエンなどの通常加水分解反応に使用されるものでよい。アルカリとしては、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、

シメチル基またはホルミル基をカルボキシル基に変換する試薬が用いられる。

適当な酸化剤として、たとえば過マンガン酸塩、クロム酸、二酸化マンガン、硝酸、酸化銀、過酸化ニッケル、臭素、次亜塩素酸塩、過酸化水素などがあげられる。反応溶媒としてはたとえばメタノール、エタノール、水、酢酸、ピリジン、アセトン、ジオキサン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなどおよびそれらの混合物の中から使用する酸化剤によって適宜選択される。反応は化合物 (Ii) の種類に応じて酸性、中性またはアルカリ性条件下に、冷却下または加熱下に実施される。

(i) の方法は、前記一般式 (Ii) のアルコールまたはその反応性誘導体を不活性溶媒中で適当な酸化剤と反応させることにより行われる。

本反応に用いられる酸化剤としては、たとえば二酸化マンガン、無水クロム酸一ピリジン、無水クロム酸一ピリジン一塩化水素、無水クロム酸一ヘキサメチルリン酸トリアミド、ピリジ

炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどがあげられ、酸としては、たとえば硫酸、塩酸、臭化水素酸、硝酸、メタンスルホン酸、ピリジン塩酸塩などがあげられる。

(j) の方法は、一般式 (Ig) のカルボン酸の反応性誘導体と一般式 (X) のアミンとを不活性溶媒中で反応させることにより行われる。

カルボン酸の反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、混合酸無水物またはエステル類が一般的に使用される。不活性溶媒としては、たとえばベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジクロルメタン、トリクロルエタン、アセトン、水、ジメチルホルムアミドなどがあげられる。反応温度は用いる原料物質によって異なるが、0°Cから溶媒の沸点の間で適宜選択される。

(k) の方法は、前記一般式 (XI) の化合物を不活性溶媒中で適当な酸化剤を用いて酸化することにより行われる。

本反応の酸化剤としては、一般的にヒドロキ

ン重クロム酸塩、二酸化セレン、ジメチルスルホキサイドなどが適当である。反応溶媒としては、たとえばベンゼン、トルエン、石油エーテル、ピリジン、酢酸、塩化メチレン、ジメチルスルホキサイド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、水などが適宜選択して用いられる。反応温度は使用する酸化剤によって異なり、室温あるいは加熱下に実施される。また前記アルコールの反応性誘導体であるハロゲン化またはスルホン酸エ斯特ルを、ジメチルスルホキサイドを用いて炭酸ナトリウムあるいは酢酸ソーダ等の塩基の存在下に加熱することによっても目的のアルデヒド (Ii) を得ることができる。

(l) の方法は、前記一般式 (IJ) のスルフィド化合物を適当な酸化剤により、不活性溶媒中で酸化することにより行われる。

本酸化反応は、緩和な条件下では一般にスルホキサイド即ち Y がスルフィニル基である化合物を得ることができる。適当な酸化剤としては、たとえば二酸化マンガン、クロム酸、過ヨウ素

酸塩、過酸化ルテニウム、過酸化水素、過酢酸などがあげられる。過マンガン酸塩、クロム酸またはタンダステン酸ナトリウムあるいは五酸化バナジウム等の金属触媒に過酸化水素を作用させるなど、より強い条件下に反応を行うと、スルホン即ち^イがスルホニル基である化合物が得られる。溶媒は酸化剤により異なるが、たとえば石油エーテル、ヘキサン、四塩化炭素、メタノール、エタノール、アセトン、水、酢酸およびこれらの混合物から適宜選択して用いられる。

(iv)の方法は、前記一般式(I1)の化合物に一般式(XII)のカルボン酸またはその反応性誘導体を作用させてエステル化することにより行われる。

カルボン酸の反応性誘導体としては、一般に酸クロライドまたは酸無水物が使用され、通常、不活性溶媒中で塩基性物質の存在下に反応される。反応溶媒としては、たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、塩化メチレン、クロロホルム、エーテル、テトラヒドロフラン、ジメチル

ロン酸ジエチル、エチルマロン酸ジエチル、アリルマロン酸ジエチル、シクロヘキシルマロン酸ジエチルなどのマロン酸誘導体およびイソ酪酸、イソブチロニトリル等が適当である。本反応に用いられる塩基性物質は、使用するカルボン酸誘導体の反応性によって適宜選択されるが、たとえばナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、カリウムセーブトキサイド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、リチウムジエチルアミド、リチウムジイソプロピルアミドなどが用いられる。反応溶媒としては、たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノール、ユーブタノール、セーブチルアルコール、ベンゼン、トルエン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、アセトン、水、ジメチルホルムアミド、液体アンモニアなどがあげられる。本縮合反応は、室温または加熱下に行われ、通常反応溶媒の還流下に容易に進行する。

ホルムアミド、ビリジン、水およびこれらの混合物から適宜選択される。塩基性物質としては、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ビリジンなどが用いられる。本反応は過剰のテクロライドまたは酸無水物を用いて無溶媒で行うことができる。また、一般式(XIII)のカルボン酸を使用して、たとえば硫酸、三フッ化ホウ素エーテル、ヨートルエンスルホン酸、強酸性イオン交換樹脂などの酸性物質の存在下に加熱することによりエステル化することもできる。

(v)の方法は、前記一般式(XIV)のハロゲン化化合物と、塩基性物質の存在下に不活性溶媒中で、前記一般式(XV)のカルボン酸誘導体とを縮合させることにより行われる。

一般式(XV)のカルボン酸誘導体としては、たとえばマロン酸ジエチル、マロン酸ジメチル、マロンニトリル、シアノ酢酸エチル、メチルマ

本縮合反応による生成物がジエステル、シアノエステルまたはジニトリル化合物である場合は、方法(i)と同様にして加水分解することによってジカルボン酸とし、次いでこれを酸性加熱下に脱炭酸反応を行うか、ジエステルまたはシアノエステルの脱アルコキシカルボニル反応を行うことにより、目的の前記一般式(Ia)の2(1/2)-キナゾリノン誘導体を得ることができる。

(vi)の方法は、前記一般式(Ii)のアルコールの反応性誘導体を適当な溶媒中でシアノ化ナトリウムまたはシアノ化カリウムなどのシアノ化アルカリと反応させることにより行われる。

上記アルコールの反応性誘導体としては、塩化物、臭化物、ヨウ化物、ヨートルエンスルホン酸エステル、メタンスルホン酸エステルなどが適当であり、反応溶媒としてはメタノール、エタノール、アセトン、メチルイソブチルケトン、水、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイドなどの極性溶媒が使用される。本置換反応は通常加熱下に実施さ

れる。

(p) の方法は、前記一般式 (XV) のケトンまたはアルデヒド化合物に、不活性溶媒中で亜鉛またはマグネシウムの存在下に α -ハロゲン化脂肪酸低級アルキルを反応させ、次いで酸性条件下に加水分解することにより行われる。

本反応は、いわゆるレフォルマツキー (Reformatsky) 反応であって、当該反応条件および操作法が一般的に適応される。本反応に用いられる α -ハロゲン化脂肪酸低級アルキルエステルとしては、たとえば α -ブロム酢酸エチル、 α -ブロム酢酸メチル、 α -クロル酢酸エチル、 α -ブロムプロピオン酸エチル、 α -ブロム- α -ヨード酸エチル、 α -ブロムイソ酢酸エチル、 α -ブロムイソ吉草酸エチルなどがあげられる。反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、エーテル、ブチルエーテル、テトラヒドロフランおよびこれらの混合物が使用され、通常溶媒の還流温度で反応が行われる。付加反応によって生成した臭化亜鉛配位化合物

リフェニルホスホニウムプロマイド、ノーメチル-メトキシカルボニルメチルトリフェニルホスホニウムプロマイド、シアノメチルトリフェニルホスホニウムプロマイド、 α -カルボキシブチルトリフェニルホスホニウムプロマイドなどがあげられ、さらにホスホネートの例としては、たとえばジエチルエトキシカルボニルメチルホスホネート、ジエチルノエトキシカルボニルプロピルホスホネート、ジエチル3-エトキシカルボニルアリルホスホネート、ジエチル3-エトキシカルボニル-2-メチルアリルホスホネート、ジエチルシアノメチルホスホネートなどがあげられる。反応溶媒としては、たとえばエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチレンジリコールジメチルエーテル、塩化メチレン、ベンゼン、アセトニトリル、ジメチルスルホキサイド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどが適当である。本反応においては、上記ホスホニウムハライドまたはホスホネートが強塩基性物質と作用して中間体の

を希硫酸、塩酸または酢酸などにより加水分解すると、目的の β -ヒドロキシエステル (I₂) が得られる。最後に、

(q) の方法は、前記一般式 (XV) のケトンまたはアルデヒド化合物に、不活性溶媒中で一般式 (XVI) のホスホニウムハライドまたはホスホネートとを強塩基性物質の存在下に反応させることによって、新たに炭素-炭素二重結合を形成することにより行われる。

本反応は、いわゆるウィッティヒ (Wittig) 反応であって、当該反応条件および操作法が適応できる。本反応に使用されるホスホニウムハライドの例としては、たとえばメチルトリフェニルホスホニウムプロマイド、エチルトリフェニルホスホニウムプロマイド、ユーブロピルトリフェニルホスホニウムプロマイド、イソブロピルトリフェニルホスホニウムプロマイド、アリルトリフェニルホスホニウムクロライド、エトキシカルボニルメチルトリフェニルホスホニウムプロマイド、2-エトキシカルボニルエチルト

リドを生成し、これがカルボニル基と反応してオレフィン化合物を与える。強塩基性物質としては、たとえばブチルリチウム、フェニルリチウム、ナトリウムアミド、リチウムジエチルアミド、リチウムジイソプロピルアミド、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウムセーブトキサイド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどが適宜選択して用いられる。

次に、実施例をあげて本発明の方法をさらに詳しく説明する。

実施例 /

ノーシクロプロピルメチル-6-ヒドロキシ-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 6.0 g を DMF 30 ml に懸濁し、ナトリウムメトキサイド 1.5 g を加えて 10 分間攪拌後氷冷し、これにノーブロモ-3-メチル-2-ブテン 3.67 g を滴下後、内温 145°C で 3 時間加熱した。次いで減圧下反応液を濃縮し、残渣に氷水を加え、カ性ソーダ水溶液を加え

てアルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗して芒硝で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルム-メタノール(20:1, v/v)で溶出して精製すると、ノーシクロプロビルメチル-6-(3-メチル-2-ブチニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン5.5gが得られた。これをエタノール-水から再結晶すると融点112~113°Cの黄色針状晶となつた。

実施例2

実施例1におけるノーブロモ-3-メチル-2-ブテンの代りに対応するアルコールの反応性誘導体を用い、実施例1と同様に操作することによって下記の化合物が得られた。

ノーシクロプロビルメチル-6-(4-アセトキシ-2-メチル-2-ブチニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン
融点 93~95°C

ノーシクロプロビルメチル-6-(4-ジメチル-4-ヘキセニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

黄色油状 $n_{D}^{20} 1.6001$

ノーシクロプロビルメチル-6-(3-メチル-2-ブチニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン
融点 108~109°C

ノーシクロプロビルメチル-6-(3,7-ノノ-トリメチル-2,6,10-ドデカトリアニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン
 $n_{D}^{20} 1.5972$

ノーシクロプロビルメチル-6-(イソヘンチルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン
融点 96.5~97.5°C

ノーシクロプロビルメチル-6-(ローヘブチルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン
融点 90~91°C

ノーシクロプロビルメチル-6-(1,3-ジメチルブトキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン
 $n_{D}^{20} 1.6072$

ノーシクロプロビルメチル-6-(n-ノニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン
融点 115~116°C

ノーシクロプロビルメチル-6-(ローデシルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

ノーシクロプロビルメチル-6-シクロヘキシルメトキシ-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン
融点 129~129.5°C

6-ベンジルオキシ-ノーシクロプロビルメチル-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン
融点 161.5~162°C

ノーシクロプロビルメチル-6-(p-メトキシベンジルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン
融点 118~119.5°C

ノーシクロプロビルメチル-6-(4-シアノブトキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン
融点 132~133°C

実施例3

実施例1におけるノーシクロプロビルメチル-6-ヒドロキシ-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノンの代りに、対応するヒドロキシキナゾリノンまたはメルカブトキナゾリノンを用い実施例1と同様に操作することによって、下記の化合物が得られた。

6-(3-メチル-2-ブチニルオキシ)-4-フェニル-1-(ローブロビル)-2(1H)-キナゾリノン
融点 147~148°C

ノーメチル-6-(3-メチル-2-ブチニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン
融点 106~107°C

6-(3-メチル-2-ブチニルオキシ)-4-フェニル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2(1H)-キナゾリノン
融点 106.5~107.5°C

ノーシクロプロビルメチル-7-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2-(1H)-キナゾリノン

融点 88 ~ 89.5 °C

実施例4

実施例1におけるノーシクロプロビルメチル-6-ヒドロキシ-4-フェニル-2-(1H)-キナゾリノンおよびノーブロモ-3-メチル-2-ブテンの代りに、6-ヒドロキシ-4-フェニル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-(1H)-キナゾリノンおよびノーブロモベンタンを用い、実施例1と同様に操作することによって6-(ローベンチルオキシ)-4-フェニル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-(1H)-キナゾリノンが得られた。

融点 147 ~ 147.5 °C

実施例5

水酸化ナトリウム 0.82g の水 100ml 溶液に、ノーシクロプロビルメチル-6-ヒドロキシ

ノーシクロプロビルメチル-6-(ローベンチルオキシ)-4-フェニル-2-(1H)-キナゾリノン 融点 84 ~ 85 °C

実施例6

ノーシクロプロビルメチル-6-メルカブト-4-フェニル-2-(1H)-キナゾリノン 3.08g を DMF 40ml に溶解し、65% 水酸化ナトリウム 0.39g を氷冷下加えた後、ノーブロモ-3-メチル-2-ブテン 1.94g を加え、室温で 5 時間搅拌した。次いで反応液を氷水 200ml に注入し、10% 力性ソーダ水溶液 30ml を加えた後クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗して芒硝で乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、ベンゼン-酢酸エチル(10:1, V/V) で溶出すると、黄褐色油状のノーシクロプロビルメチル-6-(3-メチル-2-ブテニルチオ)-4-フェニル-2-(1H)-キナゾリノン 3.15g が得られた。

n_{D}^{27} 1.6347

-4-フェニル-2-(1H)-キナゾリノン 3.0g およびメタノール 10ml を加えて搅拌し、ノーブロモオクタン 2.97g を加えて 80°C で 3 時間加熱した。反応液を冷却後クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を水洗して芒硝で乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルムで溶出して精製すると、ノーシクロプロビルメチル-6-(ローバンチルオキシ)-4-フェニル-2-(1H)-キナゾリノン 2.52g が得られた。 融点 118 ~ 118.5 °C

実施例7

実施例5におけるノーブロモオクタンの代りに、対応するアルコールの反応性誘導体を用い、実施例5と同様に操作することによって下記の化合物が得られた。

ノーシクロプロビルメチル-6-(ローベンチルオキシ)-4-フェニル-2-(1H)-キナゾリノン 融点 92.5 ~ 93 °C

実施例8

実施例7におけるノーシクロプロビルメチル-6-メルカブト-4-フェニル-2-(1H)-キナゾリノンの代りに、対応するヒドロキシキナゾリノンを用い、実施例7と同様に操作することによって下記の化合物が得られた。

ノーエチル-7-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2-(1H)-キナゾリノン 融点 136.5 ~ 137.5 °C

ノーシクロプロビルメチル-6-(3-メチル-2-ブテニルチオ)-4-(2-チエニル)-2-(1H)-キナゾリノン

融点 69 ~ 70.5 °C

実施例9

実施例7におけるノーブロモ-3-メチル-2-ブテンの代りに対応するアルコールの反応性誘導体を用い、実施例7と同様に操作することによって下記の化合物が得られた。

ノーシクロプロビルメチル-6-(ローベンチルチオ)-4-フェニル-2-(1H)-キナゾリノン

キナゾリノン

融点 73~74°C

実施例10

3-メチル-3-ブテン-1-オール 3.32 g およびヨートルエンスルホニルクロライド 4.08 g を混合し、窒素気流中で 25% カ性ソーダ溶液 3.42 g を室温で滴下した後、室温で 3 時間攪拌した。次に、ノーシクロプロビルメチル-6-ヒドロキシ-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 5.0 g およびカ性ソーダ 0.80 g の水 2 ml 溶液を加え 90°C で 1 時間攪拌した。冷却後水 10 ml を加えてクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を水洗して芒硝で乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。この残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルムで溶出して精製すると、ノーシクロプロビルメチル-6-(3-メチル-3-ブテン-1-オキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 5.07 g が得られた。これを酢酸エチル-石油ベンジンから再結晶すると、融点 82.5~83.5°C の黄色針状晶となつた。

ル-2(1H)-キナゾリノン 1.65 g が得られた。これを酢酸エチル-石油ベンジンから再結晶すると、融点 81.5~83.0°C の無色針状晶となつた。

実施例13

7-クロロ-ノーシクロプロビルメチル-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 1.55 g をヘキサメチル硅酸トリアミド 20 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.4 g およびローフミルメルカプタン 0.62 g を加えて 70°C で 5 時間攪拌した。冷却後、反応液を氷水に注入し、クロロホルムで抽出して水洗し、クロロホルム層を芒硝で乾燥後減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルムで溶出して精製すると、褐色油状のノーシクロプロビルメチル-7-(ローベンチルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 0.9 g が得られた。

実施例14

実施例13におけるローフミルメルカプタ

実施例11

実施例10 IC における 3-メチル-3-ブテン-1-オールの代りに 3-メチルフェニルアルコールを用い、実施例10 と同様に操作することによって下記の化合物が得られた。

ノーシクロプロビルメチル-6-(3-メチルフェニルエトキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

融点 83~84°C

実施例12

水酸化カリウム 0.32 g のローフミルアルコール 10 ml 溶液にノーシクロプロビルメチル-7-メトキシ-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 1.74 g を加え、65~70°C で 5 時間攪拌した。冷却後、冰水を加え、クロロホルムで抽出して水洗し、芒硝で乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルムで溶出して精製すると、ノーシクロプロビルメチル-7-(ローベンチルオキシ)-4-フェニ

ンの代りに対応するアルコールを用い、実施例13 と同様に操作することによって、下記の化合物が得られた。

ノーシクロプロビルメチル-7-(3-メチル-2-ブテン-1-オキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

融点 88~89°C

実施例15

ノーシクロプロビルメチル-6-(4-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテン-1-オキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 1.88 g、電解二酸化マンガン 2.2 g およびベンゼン 50 ml の混合物を攪拌下 20 時間加熱還流した。反応液を沪過後、沪液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルムで溶出して精製すると、ノーシクロプロビルメチル-6-(3-ホルミル-2-ブロベニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノンが得られた。これをエタノール-酢酸エチルから再

結晶すると、融点 $146\sim147^{\circ}\text{C}$ の黄色微細結晶が得られた。

実施例 1/6

ノーシクロプロピルメチル-6-(3-ホルミル-2-メチル-2-ブロペニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン0.68gをメタノール20mlに溶解し、シアノ化ナトリウム0.49g、酢酸0.28gおよび酸化銀2.0gを加えて室温で一夜攪拌した。反応液を沪過後沪液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解して水洗し、芒硝で乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルム-メタノール(40:1)で溶出して精製すると、黄色油状のノーシクロプロピルメチル-6-(3-カルボキシ-2-メチル-2-ブロペニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン0.28gが得られた。これを酢酸エチルから結晶化すると融点 $166\sim168^{\circ}\text{C}$ の黄色微細結晶が得られた。

加えて室温で10分間攪拌した後、ノーブロモ-3-メチル-2-ブテン0.98gを加え $50\sim60^{\circ}$ で5時間攪拌した。冷却後反応液を氷水に注入し、酢酸エチルで抽出して水洗し、芒硝で乾燥して溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させクロロホルムで溶出して精製すると、黄色油状のノーメトキシカルボニルメチル-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン1.8gが得られた。次に、これをエタノール10mlに溶解し、10%水酸化カリウム2mlを加えて2時間加熱還流後、反応液を減圧濃縮した。残渣に氷水10mlを加えて溶解し、稀塩酸を加えて酸性化するとでんが析出した。これを沪取し、水洗して乾燥すると、黄色のノーカルボキシメチル-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン0.98gが得られた。

融点 $226\sim230^{\circ}\text{C}$ (分解)

実施例 1/7

ノーシクロプロピルメチル-6-(3-ベンチルデオ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン1.38gをエタノール100mlに溶解し、過ヨウ酸ソーダ2.2gの水40ml溶液を加えて攪拌下20時間加熱還流した。冷却後氷水に注入して析出品を沪取し、得られた無色沈でんをクロロホルムに溶解してシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルムで溶出して精製し、さらに酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶すると、無色針状のノーシクロプロピルメチル-6-(3-ベンチルスルホニル)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン1.28gが得られた。

融点 $134.5\sim135^{\circ}\text{C}$

実施例 1/8

ノーメトキシカルボニルメチル-6-ヒドロキシ-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン1.55gをジメチルホルムアミド10mlに懸濁し、ナトリウムメトキサイド0.58gを

実施例 1/9

6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン1.69gを乾燥 DMP 20mlに懸濁し、6.5%水素化ナトリウム0.24gを加えて 65°C で40分間攪拌した後室温に冷却してノーエトキシカルボニルベンチルプロマイド2.46gを加え、 $100\sim105^{\circ}\text{C}$ で4時間攪拌した。冷却後反応液に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗して芒硝で乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。油状残渣をシリカゲルカラムに吸着させクロロホルムで溶出して分離精製すると、2-(3-エトキシカルボニルベンチルオキシ)-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン1.22g(無色油状 $\text{mp} 157.40$) およびノ-(3-エトキシカルボニルベンチルオキシ)-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン1.05g(黄色油状 $\text{mp} 158.66$) が得られた。

実施例 2.0

ノーシクロプロビルメチル-6-ヒドロキシ-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 5.08 およびナトリウムメトキサイド 1.85 g を DMF 25 ml に溶解し、これに 5-エトキシカルボニルベンチルブロマイド 7.63 g を加えて室温で 23 時間攪拌した。次いで水 50 ml で稀釈して酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗して芒硝で乾燥後溶媒を減圧下に留去した。油状残渣をシリカゲルカラムに吸着させベンゼン-酢酸エチル (5:2) で溶出して精製すると、ノーシクロプロビルメチル-6-(5-エトキシカルボニルベンチルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 4.15 g が得られた。これをイソプロピルアルコール-イソプロピルエーテルから再結晶すると、融点 14.5 ~ 115 °C の黄色ブリズム晶となつた。

実施例 2.1

実施例 2.0 におけるノーシクロプロビルメ

から再結晶すると、融点 121.5 ~ 122.5 °C の無色微細結晶が得られた。

実施例 2.3

ノーシクロプロビルメチル-6-(5-エトキシカルボニルベンチルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン および 1-(5-エトキシカルボニルベンチルオキシ)-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノンを出発原料として用い実施例 2.2 と同様に操作することによって、各々対応する下記の化合物が得られた。

6-(5-カルボキシベンチルオキシ)-ノーシクロプロビルメチル-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

融点 187.5 ~ 189 °C

1-(5-カルボキシベンチル)-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

黄色油状 $n_{D}^{20} 1.615$

特開昭57- 95966(20)

チル-6-ヒドロキシ-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノンの代りに、7-ヒドロキシ-1-(ローベンチル)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノンを用い、実施例 2.0 と同様に操作することによって、7-(5-エトキシカルボニルベンチルオキシ)-ノーローベンチル-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノンが得られた。融点 99 ~ 100 °C

実施例 2.2

7-(5-エトキシカルボニルベンチルオキシ)-ノーローベンチル-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 1.68 g をメタノール 20 ml IC 溶解し、10 mol 水酸化ナトリウム溶液 2 ml を加えて 3 時間還流した後溶媒を減圧留去した。残渣に 1 N 塩酸を加えて pH 2 とし、析出晶を汎取して水洗後乾燥すると、7-(5-カルボキシベンチルオキシ)-ノーローベンチル-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 1.57 g が得られた。これをイソプロピルアルコール-イソプロピルエーテル

実施例 2.4

乾燥テトラヒドロフラン 20 ml IC 異素気流下にジイソプロピルアミン 1.17 g および 6 mol 水酸化ナトリウム 0.47 g を攪拌しながら加え、これにイソ酪酸 1.02 g を室温で滴下した後 50 °C で 15 分間攪拌した。次いで冷却し 15 % ローブチルリチウムのローヘキサン溶液 7.43 g を 0 °C で滴下して 15 分間攪拌後、30 ~ 35 °C で 30 分間攪拌した。これに 6-(3-ブロモプロポキシ)-ノーシクロプロビルメチル-3,4-ジヒドロ-4-フェニル-2(1H)-キナゾリン 2.4 g の乾燥テトラヒドロフラン 15 ml 溶液を -5 ~ 0 °C で滴下した後、35 °C で 6 時間攪拌した。反応液に氷水を加えて 1 N - 塩酸で弱酸性とした後クロロホルムで抽出し、水洗して芒硝で乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルム-メタノール (100:1) で溶出して精製すると、ノーシクロプロビルメチル-6-(4-

カルボキシ-4-メチルベンチルオキシ)-3,4-ジヒドロ-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン0.65gが得られた。

実施例25

6-(5-カルボキシベンチルオキジ)-1-シクロプロビルメチル-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン1.1gをクロロホルム25mlに溶解し、トリエチルアミン2mlを加えて冷却し、0~10°Cでクロル炭酸エチル0.3gおよびエタノールアミン0.25gを順次滴下して加えた。室温で2時間攪拌後反応液を水洗し、クロロホルム層を1N塩酸で洗浄後芒硝で乾燥して溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルム-メタノール(50:1)で溶出して精製すると、1-シクロプロビルメチル-6-[5-(N-2-ヒドロキシエチルカルバモイル)ベンチルオキシ]-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン1.0gが得られた。これをイソプロピルアルコールから再結晶す

反応液を飽和食塩水200mlに注入して酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗して芒硝で乾燥後溶媒を減圧留去した。油状残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、ベンゼン-酢酸エチル(5:2)で溶出して精製すると、無色油状の1-シクロプロビルメチル-3,4-ジヒドロ-3-エトキシカルボニルメチル-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン2.9gが得られた。

mp 156.1

実施例26

1-シクロプロビルメチル-3,4-ジヒドロ-3-エトキシカルボニルメチル-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン2.8gをメタノール40mlに溶解し、10%水酸化カリウム水溶液2mlを加えて室温で終夜攪拌した後、反応液を減圧濃縮して残渣を水20mlに溶解し、1N塩酸で中和して油状物をクロロホルムで抽出した。減圧下溶媒を留去す

ると、融点164.5~165°Cの黄色結晶が得られた。

実施例26

実施例25におけるエタノールアミンの代りにモルホリンを用い、実施例25と同様に操作することによって、1-シクロプロビルメチル-6-(5-モルホリノカルボニルベンチルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノンが得られた。これをイソプロピルアルコール-イソプロピルエーテルから再結晶すると、融点130~131°Cの黄色ブリズム晶となつた。

実施例27

1-シクロプロビルメチル-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-3,4-ジヒドロ-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン3.4gを乾燥DMF40mlに溶解し、65%水素化ナトリウム0.52gを加えて55°Cで30分間攪拌した後、プロム酢酸エチル4.71gを加えて50°Cで3時間攪拌した。冷却後

ると黄色油状の1-シクロプロビルメチル-3,4-ジヒドロ-3-カルボキシメチル-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン2.4gが得られた。

実施例28

1-シクロプロビルメチル-6-ヒドロキシ-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン5gをメタノール5mlに懸濁し、28%ナトリウムメトキサイドメタノール溶液3.9gを加えて室温で20分間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣にバントイルラクトン5gを加えて約155°Cで20時間加熱した。冷却後水を加えて加温下懸濁し、1N塩酸を加えて中和した。沈殿を汎取して水洗後乾燥し、クロロホルム50mlに加熱溶解して不溶物を汎別し、汎液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルム-メタノール(50:1)で溶出して精製すると、1-シクロプロビルメチル-6-(3

カルボキシ-2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロボキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン2.3gが得られた。

融点: 121~122°C

第1頁の続き

②発明者 青野俊二

豊中市南桜塚3丁目15番3-30
3号

手 続 補 正 書 (自発)

昭和56年/02/30日

特許庁長官 島田春樹殿

1. 事件の表示

昭和55年 特許願第 171521号

2. 発明の名称

新規性2(1H)-キナゾリノン誘導体

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪市東区北浜5丁目15番地

名称 (209) 住友化学工業株式会社

代表者 長谷川周重

土方武

4. 代理人

住所 大阪市東区北浜5丁目15番地

住友化学工業株式会社内

氏名 井理士 (6146) 木村勝哉

TEL (06) 220-3404

出願の二回

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細を説明の欄

6. 補正の内容

(1) 明細書第83頁第4行のあとに下記の文書を加入する。

「実施例30

ノーシクロプロビルメチル-6-ヒドロキシ-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン11.7gをDMF50mlに懸濁し、ナトリウムメトキサイド3.6gを加えて10分間攪拌した後、4-アセトキシ-3-メチル-2-ブテニルプロマイド9.05gを滴下し、110°Cで2時間加熱攪拌した。次いで、反応液を冰水500mlに注入し、クロロホルムで抽出して硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧除去して、残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルムで溶出すると、淡褐色油状のノーシクロプロビルメチル-6-(4-アセトキシ-3-メチル-2-ブ

テニルオキシ) -4-フェニル-2(1H) -キナゾリノン 9.37 g が得られた。

これを酢酸エチルから結晶化すると融点 76~77°C の黄色微細結晶となつた。

実施例 3 /

ノーシクロプロビルメチル-6-(4-アセトキシ-3-メチル-2-ブテニルオキシ) -4-フェニル-2(1H) -キナゾリノン 6.50 g をメタノール 100 ml に溶解し、10% 水酸化ナトリウム水溶液 1.0 ml を加えて 2 時間還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルムで抽出して、1N-塩酸で洗浄後、水洗して芒硝で乾燥し、溶媒を減圧下留去すると、ノーシクロプロビルメチル-6-(4-ヒドロキシ-3-メチル-2-ブテニルオキシ) -4-フェニル-2(1H) -キナゾリノン 5.5 g が得られた。これを酢酸エチルから再結晶すると融点 147~149°C の黄色ブリズム晶とな

つた。

実施例 3 2

ノーシクロプロビルメチル-6-(4-ヒドロキシ-3-メチル-2-ブテニルオキシ) -4-フェニル-2(1H) -キナゾリノン 2.50 g をトルエン 5.0 ml に懸濁し電解二酸化マンガン 5.77 g を加えて攪拌下、4 時間加熱還流した。反応混合物を熱湯過後湯液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルムで溶出して精製すると、ノーシクロプロビルメチル-6-(3-ホルミル-2-ブテニルオキシ) -4-フェニル-2(1H) -キナゾリノン 1.92 g が得られた。これをベンゼンから再結晶すると、融点 144~145°C の黄色針状晶となつた。

実施例 3 3

ノーシクロプロビルメチル-6-(3-ホルミル-2-ブテニルオキシ) -4-

フェニル-2(1H) -キナゾリノン 0.75 g を乾燥アセトン 3.0 ml に溶解し、氷水で冷却下、無水クロム酸 2 g の水 6 ml 溶液に濃硫酸 1.8 ml を加えて調製した混液を、内温 5~10°C で滴下した後、30 分間攪拌し、更に室温で 24 時間攪拌した。次いで反応液に氷水 100 ml を加えた後、クロロホルムで抽出し、水洗して溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルム-メタノール (50:1) で溶出して精製すると、ノーシクロプロビルメチル-6-(3-カルボキシ-2-ブテニルオキシ) -4-フェニル-2(1H) -キナゾリノン 0.52 g が得られた。これをイソプロピルアルコールから再結晶すると、融点 224.5~225°C の黄色微細結晶となつた。

実施例 3 4

ニコチン酸クロライド塩酸塩 2.37 g、乾燥ベンゼン 15 ml 及びトリエチルアミ

ン 1.62 g の混合物を室温で 2 時間攪拌した。これにノーシクロプロビルメチル-6-(4-ヒドロキシ-3-メチル-2-ブテニルオキシ) -4-フェニル-2(1H) -キナゾリノン 0.50 g を加え、4 時間加熱還流した。冷却後、反応液を水洗し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルムで溶出して精製すると、ノーシクロプロビルメチル-6-(4-ニコチノイルオキシ-3-メチル-2-ブテニルオキシ) -4-フェニル-2(1H) -キナゾリノン 0.62 g が得られた。これを酢酸エチルから結晶化すると、融点 143~143.5°C の黄色微細結晶となつた。

実施例 3 5

実施例 19 における 5-エトキシカルボニルベンチルプロマイドの代りに、3-エトキシカルボニルプロビルプロマイドを用い、実施例 19 と同様に操作する

ことによって、下記の化合物が得られた。

1-(3-エトキシカルボニルプロピル)-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

n_D^{22} 1.5954

実施例 3 6

1-(3-エトキシカルボニルプロピキシ)-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 0.77g を実施例 2 2 と同様にして加水分解することによって、1-(3-カルボキシプロピル)-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 0.72g が得られた。

融点 180~182°C

実施例 3 7

1-(3-メチル-2-ブテニル)-6-ヒドロキシ-4-フェニル-2(1H)

2(1H)-キナゾリノン 1.72g をメタノール 5ml に溶解し、10% 水酸化ナトリウム水溶液 2ml を加え、室温で 8 時間搅拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を 3N-塩酸で中和した後、クロロホルムで抽出して水洗し、芒硝で乾燥して溶媒を減圧留去すると、黄色油状の 1-(3-メチル-2-ブテニル)-6-(4-ヒドロキシ-3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 1.47g が得られた。

IR ν_{max}^{neat} : 3375, 1640, 1545, 1225, 760 cm^{-1}

実施例 3 8

1-(3-メチル-2-ブテニル)-6-(4-ヒドロキシ-3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 0.70g をアセトン 30ml に溶解し、無水クロム酸 1.84g の水 10ml 溶液に、濃硫酸 1.8ml を加えて調製した混液を氷冷下滴下し、0~

1-キナゾリノン 1.23g を DMF 30ml に懸濁し、6.5% 水素化ナトリウム 0.19g を加え、室温で 30 分間搅拌した後、4-アセトキシ-3-メチル-2-ブテニルプロマイド 1.73g を氷冷下加えて 1.5 時間搅拌した。次いで、反応液を氷水 300ml に注入し、クロロホルムで抽出して水洗し、芒硝で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させクロロホルムで溶出して精製すると、黄色油状の 1-(3-メチル-2-ブテニル)-6-(4-アセトキシ-3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 1.72g が得られた。

IR ν_{max}^{neat} : 1740, 1650, 1545, 1225, 750 cm^{-1}

実施例 3 9

1-(3-メチル-2-ブテニル)-6-(4-アセトキシ-3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-

5°C で 3 時間、次いで室温で 3 時間搅拌した。反応液を氷水に注入し、クロロホルムで抽出して水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルム-メタノール (20:1) で溶出して精製すると、1-(3-メチル-2-ブテニル)-6-(3-カルボキシ-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 0.50g が得られた。これを酢酸エチル-石油ベンジンから再結晶すると、融点 174~175°C の黄色微細結晶が得られた。

実施例 4 0

1-シクロプロビルメチル-6-ヒドロキシ-4-(3-ビリジル)-2(1H)-キナゾリノンと 3-メチル-2-ブテニルプロマイドから、実施例 3 7 と同様に操作することによって、1-シクロプロビルメチル-6-(3-メチル-2-

ブテニルオキシ) - 4 - (3 - ピリジル)

- 2 (/ H) - キナゾリノンを得た。

融点 113~114 °C]

以 上